

TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

PCT

NOTIFICATION D'ELECTION

(règle 61.2 du PCT)

Expéditeur: le BUREAU INTERNATIONAL

Destinataire:

Assistant Commissioner for Patents
United States Patent and Trademark
Office
Box PCT
Washington, D.C.20231
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

en sa qualité d'office élu

Date d'expédition 08 juin 2000 (08.06.00)	
Demande internationale no: PCT/FR99/02949	Référence du dossier du déposant ou du mandataire: CP/AC 59588
Date du dépôt international: 29 novembre 1999 (29.11.99)	Date de priorité: 27 novembre 1998 (27.11.98)
Déposant: VEAS, Francisco etc	

1. L'office désigné est avisé de son élection qui a été faite:

☒ dans la demande d'examen préliminaire international présentée à l'administration chargée de l'examen préliminaire international le:

18 décembre 1999 (18.12.99)

☐ dans une déclaration visant une élection ultérieure déposée auprès du Bureau international le:

2. L'élection ☒ a été faite

☐ n'a pas été faite

avant l'expiration d'un délai de 19 mois à compter de la date de priorité ou, lorsque la règle 32 s'applique, dans le délai visé à la règle 32.2b).

Bureau international de l'OMPI 34, chemin des Colombettes 1211 Genève 20, Suisse no de télécopieur: (41-22) 740.14.35	Fonctionnaire autorisé: J. Zahra no de téléphone: (41-22) 338.83.38
--	---

TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

PCT

REC'D 28 FEB 2001

WIPO

PCT

RAPPORT D'EXAMEN PRELIMINAIRE INTERNATIONAL

(article 36 et règle 70 du PCT)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire CP/AC 59588	POUR SUITE A DONNER voir la notification de transmission du rapport d'examen préliminaire international (formulaire PCT/IPEA/416)	
Demande internationale n° PCT/FR99/02949	Date du dépôt international (jour/mois/année) 29/11/1999	Date de priorité (jour/mois/année) 27/11/1998
Classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois classification nationale et CIB C12N15/48		
Déposant INSTITUT DE RECHERCHE POUR LE DEVELOP. ... et al		



1. Le présent rapport d'examen préliminaire international, établi par l'administration chargée de l'examen préliminaire international, est transmis au déposant conformément à l'article 36.
2. Ce RAPPORT comprend 10 feuilles, y compris la présente feuille de couverture.

☒ Il est accompagné d'ANNEXES, c'est-à-dire de feuilles de la description, des revendications ou des dessins qui ont été modifiées et qui servent de base au présent rapport ou de feuilles contenant des rectifications faites auprès de l'administration chargée de l'examen préliminaire international (voir la règle 70.16 et l'instruction 607 des Instructions administratives du PCT).

Ces annexes comprennent 2 feuilles.

3. Le présent rapport contient des indications relatives aux points suivants:

- I ☒ Base du rapport
- II ☒ Priorité
- III ☐ Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle
- IV ☐ Absence d'unité de l'invention
- V ☒ Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration
- VI ☐ Certains documents cités
- VII ☐ Irrégularités dans la demande internationale
- VIII ☒ Observations relatives à la demande internationale

Date de présentation de la demande d'examen préliminaire internationale 18/12/1999	Date d'achèvement du présent rapport 23.02.01
Nom et adresse postale de l'administration chargée de l'examen préliminaire international:  Office européen des brevets D-80298 Munich Tél. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Fonctionnaire autorisé Mundel, C N° de téléphone +49 89 2399 7314 

RAPPORT D'EXAMEN PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL

Demande internationale n° PCT/FR99/02949

I. Bas du rapport

1. Ce rapport a été rédigé sur la base des éléments ci-après (*les feuilles de remplacement qui ont été remises à l'office récepteur en réponse à une invitation faite conformément à l'article 14 sont considérées dans le présent rapport comme "initialement déposées" et ne sont pas jointes en annexe au rapport puisqu'elles ne contiennent pas de modifications (règles 70.16 et 70.17).*) :

Description, pages:

1-26 version initiale

Revendications, N°:

1-14 reçue(s) le 28/12/2000 avec la lettre du 22/12/2000

Dessins, feuilles:

1/6-6/6 version initiale

2. En ce qui concerne la **langue**, tous les éléments indiqués ci-dessus étaient à la disposition de l'administration ou lui ont été remis dans la langue dans laquelle la demande internationale a été déposée, sauf indication contraire donnée sous ce point.

Ces éléments étaient à la disposition de l'administration ou lui ont été remis dans la langue suivante: , qui est :

- ☐ la langue d'une traduction remise aux fins de la recherche internationale (selon la règle 23.1(b)).
- ☐ la langue de publication de la demande internationale (selon la règle 48.3(b)).
- ☐ la langue de la traduction remise aux fins de l'examen préliminaire internationale (selon la règle 55.2 ou 55.3).

3. En ce qui concerne les **séquences de nucléotides ou d'acide aminés** divulguées dans la demande internationale (le cas échéant), l'examen préliminaire internationale a été effectué sur la base du listage des séquences :

- ☐ contenu dans la demande internationale, sous forme écrite.
- ☐ déposé avec la demande internationale, sous forme déchiffrable par ordinateur.
- ☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme écrite.
- ☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme déchiffrable par ordinateur.
- ☐ La déclaration, selon laquelle le listage des séquences par écrit et fourni ultérieurement ne va pas au-delà de la divulgation faite dans la demande telle que déposée, a été fournie.
- ☐ La déclaration, selon laquelle les informations enregistrées sous déchiffrable par ordinateur sont identiques à celles du listage des séquences Présenté par écrit, a été fournie.

4. Les modifications ont entraîné l'annulation :

**RAPPORT D'EXAMEN
PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL**

Demande internationale n° PCT/FR99/02949

- ☐ de la description, pages :
- ☐ des revendications, n° :
- ☐ des dessins, feuilles :

5. ☐ Le présent rapport a été formulé abstraction faite (de certaines) des modifications, qui ont été considérées comme allant au-delà de l'exposé de l'invention tel qu'il a été déposé, comme il est indiqué ci-après (règle 70.2(c)) :

(Toute feuille de remplacement comportant des modifications de cette nature doit être indiquée au point 1 et annexée au présent rapport)

6. Observations complémentaires, le cas échéant :
voir feuille séparée

II. Priorité

1. ☐ Le présent rapport a été formulée comme si aucune priorité n'avait été revendiquée, du fait que les documents suivants n'ont pas été remis dans le délai prescrit :
- ☐ copie de la demande antérieure dont la priorité a été revendiquée.
 - ☐ traduction de la demande antérieure dont la priorité a été revendiquée.
2. ☐ Le présent rapport a été formulée comme si aucune priorité n'avait été revendiquée, du fait que la revendication de la priorité a été jugée non valable.

Pour les besoins du présent rapport, la date de dépôt international indiquée plus haut est donc considérée comme la date pertinente.

3. Observations complémentaires, le cas échéant :
voir feuille séparée

V. Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration

1. Déclaration

Nouveauté	Oui : Revendications 1-14 Non : Revendications
Activité inventive	Oui : Revendications 1-14 Non : Revendications
Possibilité d'application industrielle	Oui : Revendications 1-9 et 13-14 Non : Revendications 10 à 12(voir Citations et explications)

2. Citations et explications
voir feuille s'parée

**RAPPORT D'EXAMEN
PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL**

Demande internationale n° PCT/FR99/02949

VIII. Observations relatives à la demande internationale

Les observations suivantes sont faites au sujet de la clarté des revendications, de la description et des dessins et de la question de savoir si les revendications se fondent entièrement sur la description :
voir feuille séparée

Concernant le point I

Base de l'opinion

Le présent Rapport d'Examen Préliminaire International (REPI) est basé sur les figures 1 et 3-8 telles que reçues le 04.02.00 avec la lettre datée du 21.01.00 et les figures 2A et 2B telles que reçues le 17.02.00 avec la lettre du 10.02.00.

Concernant le point II

Priorité

Le document de priorité se rapportant à la présente demande n'était pas disponible au moment où ce Rapport d'Examen Préliminaire International (REPI) a été rédigé. La présente analyse est basée sur l'hypothèse que toutes les revendications bénéficient d'un droit de priorité correspondant à la date de dépôt du document de priorité (27.11.98).

Concernant le point V

Déclaration motivée selon la règle 66.2(a)(ii) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration

1. Il est fait référence aux documents suivants :

- D1: US-A-5 792 459 (HAIGWOOD NANCY L) 11 août 1998 (1998-08-11)
- D2: QUIÑONES-MATEU, M.E. ET AL.: 'Molecular characterization of human immunodeficiency virus type I isolates from Venezuela.' AIDS RESEARCH AND HUMAN RETROVIRUSES, vol. 11, no. 5, 1995, pages 605-16.
- D3: WILLEY, R.L. ET AL.: 'Amino acid substitutions in the human immunodeficiency virus type 1 gp120 V3 loop that change viral tropism also alter physical and functional properties of the virion envelope.' JOURNAL OF VIROLOGY, vol. 68, no. 7, juillet 1994 (1994-07), pages 4409-19.
- D4: KWONG, P.D. ET AL.: 'Structure of an HIV gp120 envelope glycoprotein in complex with the CD4 receptor and a neutralizing human antibody.' NATURE, vol. 393, 18 juin 1998 (1998-06-18), pages 648-59, cité dans la demande

Le document D1 fait référence à des protéines "gp120" du VIH mutées. Dans ce document, la figure 2 montre les séquences de différentes protéines gp120 issues de différents isolats du VIH-1. Dans les régions de la protéine gp120 correspondant aux hélices $\alpha 1$ (AAs 100-115) et $\alpha 2$ (AAs 335- 347), on peut remarquer des différences de séquence peptidique parfois assez importantes entre les protéines d'enveloppe "gp120" des différents isolats du VIH.

Le document D2 décrit la caractérisation d'isolats du VIH provenant du Venezuela. La figure 2 (p. 609) de ce document montre un alignement des séquences en acides aminés de la protéine "gp120" de huit isolats vénézuélien du VIH.

2. La présente demande fait référence à des mutations réalisées dans les structures conservées de la protéine d'enveloppe (gp120) du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et plus particulièrement à des mutations des acides aminés aromatiques des structures $\alpha 2$ ou $\alpha 2$ et $\alpha 1$ de ladite protéine. Ces mutations ont pour effet d'empêcher la fusion cellulaire, d'empêcher l'infection de cellules par le VIH ainsi que de provoquer le démasquage d'épitopes CD4-induits (épitope démasqués par l'association de la protéine gp120 du VIH à la protéine CD4).
3. Les nouvelles revendications 1-14 déposées avec la lettre du 28.12.00 sont acceptables dans le sens des articles 19(2) et 34(2)(b) PCT.
4. Les arguments du demandeur déposés avec la lettre du 28.12.00 ont été pris en compte lors de la rédaction du présent REPI.
5. **Nouveauté et activité inventive; articles 33(2) et 33(3) PCT.**

L'objet des revendications 1-14 et plus particulièrement des mutants de la protéine gp120 de VIH comportant une mutation d'un ou plusieurs acides aminés aromatiques des structures $\alpha 2$ ou $\alpha 2$ et $\alpha 1$ se traduisant par une perte d'infectivité de particules virales comprenant la protéine mutée par rapport aux particules virales comprenant la protéine gp120 sauvage n'a jamais été décrit ni suggéré dans les documents cités dans le Rapport de Recherche International (RRI). L'objet des revendications 1-14 est donc considéré comme nouveau (article

33(2) PCT) et inventif (article 33(3) PCT).

6. Possibilité d'application industrielle; article 33(4) PCT.

Les revendications 10 à 12 peuvent être considérées comme des méthodes de traitement du corps humain ou animal. Il n'existe pas de critère unifié dans les Etats parties au PCT pour déterminer si les revendications 10 à 12 sont susceptibles d'application industrielle. La brevetabilité peut aussi dépendre de la manière dont les revendications ont été formulées. Ainsi, l'Office européen des brevets ne considère pas comme susceptible d'application industrielle l'objet de revendications d'utilisation d'un composé à des fins médicales. Par contre, peuvent être acceptées des revendications relatives à un composé connu, pour une première utilisation à des fins médicales ainsi que des revendications relatives à l'utilisation d'un tel composé dans la fabrication d'un médicament en vue d'un nouveau traitement médical.

Concernant le point VIII

Observations relatives à la demande internationale

Défaut de clarté; article 6 PCT.

1. La revendication 1 de la présente demande fait référence à des mutants de la gp120 du VIH caractérisés en ce qu'ils comportent dans leur structure $\alpha 2$, ou dans les deux structures $\alpha 2$ et $\alpha 1$, une mutation d'un ou plusieurs acides aminés aromatiques, et que cette mutation se traduit par une perte des propriétés d'infectivité des mutants par rapport à la gp120 sauvage. Cette revendication manque de clarté pour les raisons suivantes :
 - (i) Le seul exemple de mutation dans la structure $\alpha 2$ dans la présente demande est le mutant tryptophane en position 338 en sérine. L'attention du demandeur est attirée sur les faits suivants :
 - Cet acide aminé est le seul acide aminé aromatique - et même le seul acide aminé - de l'hélice $\alpha 2$ à être cité dans la présente demande.
 - Si l'on se réfère à la figure 2d du document D4 (p. 651), ce résidu tryptophane est le seul acide aminé aromatique de la structure $\alpha 2$ à être conservé dans les trois isolats de VIH-1 ainsi que l'isolat de VIH-2

et celui de VIS ce qui suggère une importance de cet **acide aminé aromatique particulier** dans la structure $\alpha 2$.

- Si l'on se réfère à la figure 2d du document D4 (p. 651), ce résidu tryptophane est le seul acide aminé aromatique dans la structure $\alpha 2$ des isolats VIH-1 B, VIH-1 O et VIH-2.
- Dans la figure 2d du document D4 (p. 651), le deuxième résidu tryptophane observé dans la structure $\alpha 2$ de la protéine gp120 du VIH-1 C n'est pas conservé dans les isolats VIH-1 B et VIH-1 O ce qui semble indiquer que ce résidu n'est pas important pour le maintien de la structure $\alpha 2$ et/ou de l'infectivité des particules virales.

Pour ces raisons, l'ACEPI considère que l'homme du métier ne serait pas capable d'identifier des acides aminés aromatiques dont la mutation pourrait entraîner "la perte des propriétés d'infectivité des mutants par rapport à la gp120 sauvage" autres que le résidu tryptophane correspondant au résidu 338 de la protéine gp120 de l'isolat de VIH HXB2 sans travail excessif d'expérimentation (article 5 PCT en combinaison avec l'article 6 PCT).

La même réflexion s'applique aux résidus aromatiques tryptophane 96 et tryptophane 112 de l'hélice $\alpha 1$. En effet :

- Ces acides aminés sont les seuls acides aminés aromatiques - et même les seuls acides aminés - de l'hélice $\alpha 1$ à être cités dans la présente demande.
- La figure 2d du document D4 (p. 651) montre que les résidus tryptophane 96 et 112 sont les seuls acides aminés aromatiques de la structure $\alpha 2$ à être conservés dans les trois isolats de VIH-1. Les souches VIH-2 et VIS présentent également un tryptophane dans la position correspondant au tryptophane 96 de la souche de VIH-1 B HXB2 et un résidu phénylalanine - un autre acide aminé aromatique - dans la position du résidu tryptophane 112. Une telle conservation semble indiquer une importance de ces résidus aromatiques spécifiques dans la structure de la protéine gp120 du VIH et du VIS.
- Dans la figure 2d du document D4 (p. 651), les seuls autres acides aminés aromatiques dans l'hélice $\alpha 1$ sont une tyrosine en position 99 dans l'isolat VIH-1 O et un tryptophane en position 109 du VIH-2. Ces résidus aromatiques ne sont pas conservés dans les autres isolats du

VIH ou de VIS ce qui semble indiquer qu'ils n'ont pas un rôle crucial dans la structure de l'hélice $\alpha 1$.

Pour ces raisons, l'ACEPI considère que l'homme du métier ne serait pas capable d'identifier des acides aminés aromatiques dont la mutation pourrait entraîner "la perte des propriétés d'infectivité des mutants par rapport à la gp120 sauvage" autres que les résidus tryptophane correspondant au résidus 96 et 112 de la protéine gp120 de l'isolat de VIH HXB2 sans travail excessif d'expérimentation (article 5 PCT en combinaison avec l'article 6 PCT).

- (ii) Dans la revendication 1, il est fait référence aux propriétés d'infectivité d'une protéine virale. L'ACEPI considère que le terme "infectivité" ne peut pas se rapporter à une protéine seule.

Cette remarque s'applique également aux revendications 2-9.

2. La revendication 2 manque de clarté pour les raisons suivantes :
La présente demande fait référence à une région de la "gp120" correspondant "à la cavité d'interaction avec le CD4, telle qu'identifiée par cristallographie". D'après le document D4, de nombreuses cavités dans la structure de la protéine gp120 du VIH dont au moins **deux** sont situées à l'interface gp120- CD4 et sont impliquées dans l'interaction entre ces deux protéines (p. 654, Interfacial cavities) ont été identifiées par cristallographie. Il n'est pas clair à laquelle de ces deux cavités d'interaction avec le CD4 la revendication 2 fait référence.
3. La revendication 10 de la présente demande fait référence à l'application de mutants selon l'une quelconque des revendications 1 à 9 comme "cibles vaccinales".
Dans cette formulation, il n'est pas clair si les mutants doivent être utilisés pour la génération d'un vaccin ou s'ils doivent simplement être reconnu par un vaccin déjà existant.
4. La revendication 13 fait référence à un procédé pour supprimer l'infectivité d'une gp120 de VIH. L'ACEPI est d'avis qu'une mutation de n'importe quel acide aminé aromatique de la structure $\alpha 2$ ou des structures $\alpha 2$ et $\alpha 1$ de n'importe quel isolat de VIH ne va pas forcément résulter en une perte d'infectivité. Par exemple, dans le cas de la souche VIH-1 C, l'hélice $\alpha 2$ comprend, outre le tryptophane

correspondant à la position 338, un tryptophane en position 344 (figure 2d de D4). L'ACEPI est d'avis que la mutation de ce dernier résidu tryptophane ne va pas modifier les capacités d'infectivité de la protéine gp120 correspondante (voir aussi point VIII-1(i) ci-dessus).

Cette remarque s'applique également à la revendication 14.

REVENDECATIONS

1/ Mutants de la gp120 de VIH, caractérisés en ce qu'ils comportent dans leur structure $\alpha 2$, ou dans les deux structures $\alpha 2$ et $\alpha 1$, une mutation d'un ou plusieurs acides aminés aromatiques, et que cette mutation se traduit par une perte des propriétés d'infectivité des mutants par rapport à la gp120 sauvage.

2/ Mutants selon la revendication 1, caractérisés en ce que le ou les acides aminés mutés sont situés dans la région de la gp120 correspondant à la cavité d'interaction avec le CD4, telle qu'identifiée en cristallographie.

3/ Mutants selon la revendication 2, dans lesquels W en position 112 est remplacé par un acide aminé non aromatique.

4/ Mutants selon la revendication 3, caractérisés en ce que l'acide aminé non aromatique est choisi parmi une sérine ou une isoleucine.

5/ Mutants selon l'une quelconque des revendications 2 à 4, caractérisés en ce qu'ils comportent une mutation additionnelle selon laquelle F en position 383 est remplacé par une alanine.

6/ Mutants selon la revendication 5, caractérisés par une mutation du tryptophane en position 427 en glycine, et/ou du tryptophane en position 479 en sérine.

7/ Mutants selon la revendication 1, caractérisés en ce qu'ils comprennent au moins une mutation qui est située

28

dans la région de la gp120 correspondant à la structure de l'hélice $\alpha 2$, en aval de la boucle V3 de la gp120.

8/ Mutants selon la revendication 7, caractérisés en ce que W en position 338 est remplacé par un acide aminé non aromatique.

9/ Mutants selon la revendication 8, caractérisés en ce que l'acide aminé non aromatique est choisi parmi une sérine ou une isoleucine.

10/ Application des mutants selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, comme cibles vaccinales.

11/ Application selon la revendication 10, caractérisée en ce qu'on utilise, comme cible vaccinale antigénique, un mutant dans lequel W en position 338 est remplacé par un acide aminé non aromatique.

12/ Application selon la revendication 10, caractérisée en ce que l'acide aminé non aromatique est choisi parmi une sérine ou une isoleucine.

13/ Procédé pour supprimer l'infectivité d'une gp120 de VIH, caractérisé en ce qu'on procède à une mutation sur un ou plusieurs acides aminés aromatiques de la structure $\alpha 2$ ou des deux structures $\alpha 2$ et $\alpha 1$.

14/ Procédé selon la revendication 13, caractérisé en ce que la mutation dans la structure $\alpha 1$ est effectuée dans la région de la gp120 correspondant à la cavité d'interaction avec le CD4, telle qu'identifiée en cristallographie.

Translation
09/856707

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

TECH CENTER 1600/2900

NOV 16 2001

RECEIVED

Applicant's or agent's file reference CP/AC 59588	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/FR99/02949	International filing date (day/month/year) 29 November 1999 (29.11.99)	Priority date (day/month/year) 27 November 1998 (27.11.98)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C12N 15/48		
Applicant INSTITUT DE RECHERCHE POUR LE DEVELOPPEMENT (I.R.D.)		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of <u>10</u> sheets, including this cover sheet. <input checked="" type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consist of a total of <u>2</u> sheets.
3. This report contains indications relating to the following items: I <input checked="" type="checkbox"/> Basis of the report II <input checked="" type="checkbox"/> Priority III <input type="checkbox"/> Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability IV <input type="checkbox"/> Lack of unity of invention V <input checked="" type="checkbox"/> Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement VI <input type="checkbox"/> Certain documents cited VII <input type="checkbox"/> Certain defects in the international application VIII <input checked="" type="checkbox"/> Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 18 December 1999 (18.12.99)	Date of completion of this report 23 February 2001 (23.02.2001)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/FR99/02949

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application:*

- ☐ the international application as originally filed
- ☒ the description:
pages _____ 1-26 _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☒ the claims:
pages _____, as originally filed
pages _____, as amended (together with any statement under Article 19
pages _____, filed with the demand
pages _____ 1-14 _____, filed with the letter of 22 December 2000 (22.12.2000)
- ☒ the drawings:
pages _____ 1/6-6/6 _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the sequence listing part of the description:
pages _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____

2. With regard to the **language**, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language _____ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/fig _____

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).**

* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

** Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/FR99/02949

II. Priority

1. ☐ This report has been established as if no priority had been claimed due to the failure to furnish within the prescribed time limit the requested:
- ☐ copy of the earlier application whose priority has been claimed.
 - ☐ translation of the earlier application whose priority has been claimed.
2. ☐ This report has been established as if no priority had been claimed due to the fact that the priority claim has been found invalid.

Thus for the purposes of this report, the international filing date indicated above is considered to be the relevant date.

3. Additional observations, if necessary:

See Supplemental Box

I. Basis of the report

1. This report has been drawn on the basis of *(Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to the report since they do not contain amendments.)*:

The present International Preliminary Examination Report (IPER) is based on Figures 1 and 3-8 as received on 4 February 2000 with the letter dated 21 January 2000 and Figures 2A and 2B as received on 17 February 2000 with the letter of 10 February 2000.

Supplemental Box

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: II

The priority document relating to the present application was not available when this International Preliminary Examination Report (IPER) was drafted. The present analysis is based on the hypothesis that all the claims enjoy a right of priority corresponding to the filing date of the priority document (27-11-98).

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement**1. Statement**

Novelty (N)	Claims	1-14	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims	1-14	YES
	Claims		NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-9 and 13-14	YES
	Claims	10 to 12 (see citations and explanations)	NO

2. Citations and explanations**1. Reference is made to the following documents:**

D1: US-A-5 792 459 (HAIGWOOD NANCY L) 11 August 1998
(1998-08-11)

D2: QUINONES-MATEU, M.E. ET AL.: 'Molecular characterization of human immunodeficiency virus type I isolates from Venezuela.' AIDS RESEARCH AND HUMAN RETROVIRUSES, Vol. 11, no. 5, 1995, pages 605-16.

D3: WILLEY, R.L. ET AL.: 'Amino acid substitutions in the human immunodeficiency virus type 1 gp120 V3 loop that change viral tropism also alter physical and functional properties of the virion envelope.' JOURNAL OF VIROLOGY, Vol. 68, no. 7, July 1994 (1994-07), pages 4409-19.

D4: KWONG, P.D. ET AL.: 'Structure of an HIV gp120 envelope glycoprotein in complex with the CD4 receptor and a neutralizing human antibody.' NATURE, Vol. 393, 18 June 1998 (1998-06-18), pages 648-59, cited in the application.

Document D1 refers to mutated HIV "gp 120" proteins. In this document, Figure 2 discloses sequences of various gp120 proteins from various HIV-1 isolates.

In the regions of the gp120 protein corresponding to the $\alpha 1$ (AAs 100-115) and $\alpha 2$ (AAs 335-347 helices, fairly substantial differences in peptide sequences can be observed between the "gp120" envelope proteins and the various HIV isolates.

Document D2 describes the characterization of HIV isolates from Venezuela. Figure 2 (page 609) of said document discloses an alignment of amino acid sequences of the "gp120" protein of eight Venezuelan HIV isolates.

2. The present application refers to mutations produced in the conserved structures of the protein envelope (gp120) of the human immunodeficiency virus (HIV) and more particularly to mutations of the aromatic amino acids of the $\alpha 2$ or $\alpha 2$ and $\alpha 1$ structures of said protein. Said mutations prevent cell fusion and cell infection by HIV and unmask CD4-induced epitopes (epitopes unmasked by bonding the combination of the HIV gp120 protein with the CD4 protein).
3. The new Claims 1-14 filed with the letter of 28/12/00 are acceptable within the meaning of PCT Articles 19(2) and 34(2)(b).
4. The applicant's comments submitted with the letter of 28/12/00 were taken into account for the drafting of the present IPER.
5. **Novelty and inventive step, PCT Article 33(2) and (3)**

The subject matter of Claims 1-14, and more

particularly the mutants of the HIV gp120 protein comprising a mutation of one or more aromatic amino acids of the $\alpha 2$ or $\alpha 2$ and $\alpha 1$ structures that leads to a loss of infectivity of viral particles including the mutated protein as opposed to the viral particles including the wild gp120 protein, has never been described or suggested by the documents cited in the international search report (ISR). The subject matter of Claims 1-14 is therefore considered novel (PCT Article 33(2)) and inventive (PCT Article 33(3)).

6. Industrial applicability, PCT Article 33(4)

Claims 10 to 12 can be considered methods for treating humans or animals. The PCT Contracting States have no uniform criteria for determining whether Claims 10 to 12 are industrially applicable. Patentability may also depend on the way in which the claims have been worded. Therefore, the European Patent Office does not consider the subject matter of a claim relating to the medical use of a compound to be industrially applicable. However, claims relating to a known compound for a first medical use can be accepted, as can claims relating to the use of such a compound for producing a drug with a view to a new medical treatment.

VIII. Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

1. Claim 1 of the present application refers to mutants of the gp120 of HIV, characterized in that they comprise in the $\alpha 2$ structure thereof, or in the two structures $\alpha 2$ or $\alpha 1$, a mutation of one or more aromatic amino acids, and in that said mutation leads to a loss of infectivity properties of the mutants relative to the wild gp120. Said claim is unclear for the following reasons:

(i) The only example of mutation in the $\alpha 2$ structure in the present application is the tryptophan mutant in position 338 in serine. The applicant's attention is drawn to the following facts:

- Said amino acid is the only aromatic amino acid and even the only amino acid of the $\alpha 2$ helix to be cited in the present application.
- According to Figure 2d of document D4 (page 651), said tryptophan residue is the only aromatic amino acid of the $\alpha 2$ structure to be retained in the three HIV-1 isolates, as well as the HIV-2 isolate and that of SIV, which indicates the importance of **this particular aromatic amino acid** in the $\alpha 2$ structure.
- According to Figure 2d of document D4 (page 651), said tryptophan residue is the only aromatic amino acid in the $\alpha 2$ structure of the HIV-1 B, HIV-1 O and HIV-2 isolates.
- In figure 2d of document D4 (page 651), the second tryptophan residue observed in the $\alpha 2$ structure of the HIV-1 C gp120 protein is not retained in the HIV-1 B and HIV-1 O isolates, which appears to indicate that said residue is not important for maintaining the $\alpha 2$ structure and/or the infectivity

VIII. Certain observations on the international application

of the viral particles.

For these reasons, the IPEA considers that a person skilled in the art would not be able to identify the aromatic amino acids whereof the mutation could lead to a "loss of infectivity properties of the mutants relative to wild gp120", other than the tryptophan residue corresponding to the 338 residue of the gp120 protein of the HIV HXB2 isolate, without undue effort and experimentation (PCT Article 5 in combination with PCT Article 6).

The same applies to tryptophan 96 aromatic residues and tryptophan 112 of the $\alpha 1$ helix.

- Said amino acids are the only aromatic amino acids and even the only amino acids of the $\alpha 1$ helix to be cited in the present application.

- Figure 2d of document D4 (page 651) shows that the 96 and 112 tryptophan residues are the only aromatic amino acids of the $\alpha 2$ structure to be retained in the three HIV-1 isolates.

The HIV-2 and SIV strains also have a tryptophan in the position corresponding to the 96 tryptophan of the HIV-1 B HXB2 strain, and a phenylalanine residue, which is another aromatic amino acid, in the position of the 112 tryptophan residue. Such retention appears to indicate that said specific aromatic residues in the structure of the gp120 protein of HIV and SIV are important.

- In Figure 2d of document D4 (page 651), the only other aromatic amino acids in the $\alpha 1$ helix are a tyrosine in position 99 in the HIV-1 O isolate and a tryptophan in position 109 of HIV-2. Said aromatic residues are not retained in the other isolates of

VIII. Certain observations on the international application

HIV or SIV, which appears to indicate that said isolates do not play a crucial role in the structure of the $\alpha 1$ helix.

For these reasons, the IPEA considers that a person skilled in the art would not be capable of identifying aromatic amino acids whereof the mutation could lead to "the loss of infectivity properties of the mutants relative to wild gp120", other than the tryptophan residues corresponding to the 96 and 112 residues of the gp120 protein of HIV HXB2, without undue effort and experimentation (PCT Article 5 in combination with PCT Article 6).

(ii) In Claim 1, reference is made to the infectivity properties of a viral protein. The IPEA considers that the term "infectivity" cannot relate to a protein alone.

This also applies to Claims 2-9.

2. Claim 2 lacks clarity, for the following reasons:
The present application refers to a region of "gp120" corresponding "to **the** cavity for interacting with CD4, as identified by crystallography".
According to document D4, a number of cavities in the structure of the HIV gp120 protein, of which at least **two** are located at the interface gp120-CD4 and are involved in the interaction of these two proteins (page 654, Interfacial cavities), have been identified by crystallography. It is not clear to which of these two cavities for interacting with CD4 Claim 2 refers.

3. Claim 10 of the present application refers to using mutants according to any one of Claims 1 to 9

VIII. Certain observations on the international application

as "vaccine-associated targets".

In this wording, it is not clear whether the mutants should be used for producing a vaccine or whether they should simply be recognized by an already existing vaccine.

4. Claim 13 refers to a method for removing the infectivity of an HIV gp120. The IPEA is of the opinion that a mutation of any aromatic amino acid of the $\alpha 2$ structure or $\alpha 2$ and $\alpha 1$ structures of any HIV isolate will not necessarily result in a loss of infectivity. For example, in the case of the HIV-1 C strain, the $\alpha 2$ helix includes, in addition to the tryptophan corresponding to position 338, a tryptophan in position 344 (Figure 2d of D4). The IPEA is of the opinion that mutation of this latter tryptophan residue will not modify the infectivity abilities of the corresponding gp120 protein (see also Box VIII, point 1(i) above). This also applies to Claim 14.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/JP00/02949

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C12N15/48 C07K14/16 A61K38/16

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C12N C07K A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 792 459 A (HAIGWOOD NANCY L) 11 August 1998 (1998-08-11) figure 2	1,2,4-7
X	QUIÑONES-MATEU, M.E. ET AL.: "Molecular characterization of human immunodeficiency virus type I isolates from Venezuela." AIDS RESEARCH AND HUMAN RETROVIRUSES, vol. 11, no. 5, 1995, pages 605-16, XP002119921 figure 2	1,2,5

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

24 January 2000

Date of mailing of the international search report

28/01/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 851 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Smalt, R

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/1999/02949

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	MISSE D ET AL: "Dissociation of the CD4 and CXCR4 binding properties of human immunodeficiency virus type 1 gp120 by deletion of the first putative alpha-helical conserved structure" JOURNAL OF VIROLOGY, vol. 72, no. 9, 1 September 1998 (1998-09-01), pages 7280-7288, XP002086991 ISSN: 0022-538X cited in the application the whole document	1,2
X	WILLEY, R.L. ET AL.: "Amino acid substitutions in the human immunodeficiency virus type 1 gp120 V3 loop that change viral tropism also alter physical and functional properties of the virion envelope." JOURNAL OF VIROLOGY, vol. 68, no. 7, July 1994 (1994-07), pages 4409-19, XP002119922 figure 1	1,2
X	THALI, M. ET AL.: "Discontinuous, conserved neutralization epitopes overlapping the CD4-binding region of human immunodeficiency virus type 1 gp120 envelope glycoprotein." JOURNAL OF VIROLOGY, vol. 66, no. 9, September 1992 (1992-09), pages 5635-41, XP002119923 table 1	1,2,4
X	CORDONNIER, A. ET AL.: "Single amino-acid changes in HIV envelope affect viral tropism and receptor binding." NATURE, vol. 340, 17 August 1989 (1989-08-17), pages 571-4, XP002119924 cited in the application figure 1	4
A	KORBER, B.T.M. ET AL.: "Genetic differences between blood- and brain-derived viral sequences from human immunodeficiency virus type 1-infected patients: evidence of conserved elements in the V3 region of the envelope protein of brain-derived sequences." JOURNAL OF VIROLOGY, vol. 68, no. 11, November 1994 (1994-11), pages 7467-81, XP002119927 figure 1B	4

-/-

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Application No
PCT 99/02949

C. (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	LUND, O. ET AL.: "Inhibition of HIV type 1 infectivity by coexpression of a wild-type and a defective glycoprotein 120." AIDS RESEARCH AND HUMAN RETROVIRUSES, vol. 14, no. 16, 1 November 1998 (1998-11-01), pages 1445-50, XP002119925 abstract	
A	KWONG, P.D. ET AL.: "Structure of an HIV gp120 envelope glycoprotein in complex with the CD4 receptor and a neutralizing human antibody." NATURE, vol. 393, 18 June 1998 (1998-06-18), pages 648-59, XP002119926 cited in the application see whole document, particularly figure 1	

TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

PCT

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

(article 18 et règles 43 et 44 du PCT)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire CP/AC 59588	POUR SUITE voir la notification de transmission du rapport de recherche internationale (formulaire PCT/ISA/220) et, le cas échéant, le point 5 ci-après A DONNER	
Demande internationale n° PCT/FR 99/ 02949	Date du dépôt international (jour/mois/année) 29/11/1999	(Date de priorité (la plus ancienne) (jour/mois/année) 27/11/1998

Déposant

INSTITUT DE RECHERCHE POUR LE DEVELOPPEMENT..et al

Le présent rapport de recherche internationale, établi par l'administration chargée de la recherche internationale, est transmis au déposant conformément à l'article 18. Une copie en est transmise au Bureau international.

Ce rapport de recherche internationale comprend 5 feuilles.



Il est aussi accompagné d'une copie de chaque document relatif à l'état de la technique qui y est cité.

1. Base du rapport

a. En ce qui concerne la **langue**, la recherche internationale a été effectuée sur la base de la demande internationale dans la langue dans laquelle elle a été déposée, sauf indication contraire donnée sous le même point.



la recherche internationale a été effectuée sur la base d'une traduction de la demande internationale remise à l'administration.

b. En ce qui concerne **les séquences de nucléotides ou d'acides aminés** divulguées dans la demande internationale (le cas échéant), la recherche internationale a été effectuée sur la base du listage des séquences :



contenu dans la demande internationale, sous forme écrite.



déposée avec la demande internationale, sous forme déchiffrable par ordinateur.



remis ultérieurement à l'administration, sous forme écrite.



remis ultérieurement à l'administration, sous forme déchiffrable par ordinateur.



La déclaration, selon laquelle le listage des séquences présenté par écrit et fourni ultérieurement ne vas pas au-delà de la divulgation faite dans la demande telle que déposée, a été fournie.



La déclaration, selon laquelle les informations enregistrées sous forme déchiffrable par ordinateur sont identiques à celles du listage des séquences présenté par écrit, a été fournie.

2. ☒ **Il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche** (voir le cadre I).

3. ☐ **Il y a absence d'unité de l'invention** (voir le cadre II).

4. En ce qui concerne le **titre**,



le texte est approuvé tel qu'il a été remis par le déposant.



Le texte a été établi par l'administration et a la teneur suivante:

5. En ce qui concerne l'**abrégé**,



le texte est approuvé tel qu'il a été remis par le déposant



le texte (reproduit dans le cadre III) a été établi par l'administration conformément à la règle 38.2b). Le déposant peut présenter des observations à l'administration dans un délai d'un mois à compter de la date d'expédition du présent rapport de recherche internationale.

6. La figure **des dessins** à publier avec l'abrégé est la Figure n°



suggérée par le déposant.



parce que le déposant n'a pas suggéré de figure.



parce que cette figure caractérise mieux l'invention.

1



Aucune des figures n'est à publier.

Cadre I Observations – lorsqu'il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche (suite du point 1 de la première feuille)

Conformément à l'article 17.2)a), certaines revendications n'ont pas fait l'objet d'une recherche pour les motifs suivants:

1. ☒ Les revendications n^{os} se rapportent à un objet à l'égard duquel l'administration n'est pas tenue de procéder à la recherche, à savoir:
Bien que les revendications 7 et 8 concernent une méthode de traitement du corps humain/animal, la recherche a été effectuée et basée sur les effets imputés au produit/à la composition.
2. ☐ Les revendications n^{os} se rapportent à des parties de la demande internationale qui ne remplissent pas suffisamment les conditions prescrites pour qu'une recherche significative puisse être effectuée, en particulier:
3. ☐ Les revendications n^{os} sont des revendications dépendantes et ne sont pas rédigées conformément aux dispositions de la deuxième et de la troisième phrases de la règle 6.4.a).

Cadre II Observations – lorsqu'il y a absence d'unité de l'invention (suite du point 2 de la première feuille)

L'administration chargée de la recherche internationale a trouvé plusieurs inventions dans la demande internationale, à savoir:

1. ☐ Comme toutes les taxes additionnelles ont été payées dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale porte sur toutes les revendications pouvant faire l'objet d'une recherche.
2. ☐ Comme toutes les recherches portant sur les revendications qui s'y prêtaient ont pu être effectuées sans effort particulier justifiant une taxe additionnelle, l'administration n'a sollicité le paiement d'aucune taxe de cette nature.
3. ☐ Comme une partie seulement des taxes additionnelles demandées a été payée dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur les revendications pour lesquelles les taxes ont été payées, à savoir les revendications n^{os}
4. ☐ Aucune taxe additionnelle demandée n'a été payée dans les délais par le déposant. En conséquence, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur l'invention mentionnée en premier lieu dans les revendications; elle est couverte par les revendications n^{os}

Remarque quant à la réserve

- ☐ Les taxes additionnelles étaient accompagnées d'une réserve de la part du déposant.
- ☐ Le paiement des taxes additionnelles n'était assorti d'aucune réserve.

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No

P R 99/02949

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 7 C12N15/48 C07K14/16 A61K38/16

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 C12N C07K A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie °	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	US 5 792 459 A (HAIGWOOD NANCY L) 11 août 1998 (1998-08-11) figure 2	1, 2, 4-7
X	QUIÑONES-MATEU, M.E. ET AL.: "Molecular characterization of human immunodeficiency virus type I isolates from Venezuela." AIDS RESEARCH AND HUMAN RETROVIRUSES, vol. 11, no. 5, 1995, pages 605-16, XP002119921 figure 2	1, 2, 5

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

° Catégories spéciales de documents cités:

"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent

"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

24 janvier 2000

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

28/01/2000

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Smalt, R

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	MISSE D ET AL.: "Dissociation of the CD4 and CXCR4 binding properties of human immunodeficiency virus type 1 gp120 by deletion of the first putative alpha-helical conserved structure" JOURNAL OF VIROLOGY, vol. 72, no. 9, 1 septembre 1998 (1998-09-01), pages 7280-7288, XP002086991 ISSN: 0022-538X cité dans la demande le document en entier ---	1,2
X	WILLEY, R.L. ET AL.: "Amino acid substitutions in the human immunodeficiency virus type 1 gp120 V3 loop that change viral tropism also alter physical and functional properties of the virion envelope." JOURNAL OF VIROLOGY, vol. 68, no. 7, juillet 1994 (1994-07), pages 4409-19, XP002119922 figure 1 ---	1,2
X	THALI, M. ET AL.: "Discontinuous, conserved neutralization epitopes overlapping the CD4-binding region of human immunodeficiency virus type 1 gp120 envelope glycoprotein." JOURNAL OF VIROLOGY, vol. 66, no. 9, septembre 1992 (1992-09), pages 5635-41, XP002119923 tableau 1 ---	1,2,4
X	CORDONNIER, A. ET AL.: "Single amino-acid changes in HIV envelope affect viral tropism and receptor binding." NATURE, vol. 340, 17 août 1989 (1989-08-17), pages 571-4, XP002119924 cité dans la demande figure 1 ---	4
A	KORBER, B.T.M. ET AL.: "Genetic differences between blood- and brain-derived viral sequences from human immunodeficiency virus type 1-infected patients: evidence of conserved elements in the V3 region of the envelope protein of brain-derived sequences." JOURNAL OF VIROLOGY, vol. 68, no. 11, novembre 1994 (1994-11), pages 7467-81, XP002119927 figure 1B ---	4

-/--

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	<p>LUND, O. ET AL.: "Inhibition of HIV type 1 infectivity by coexpression of a wild-type and a defective glycoprotein 120." AIDS RESEARCH AND HUMAN RETROVIRUSES, vol. 14, no. 16, 1 novembre 1998 (1998-11-01), pages 1445-50, XP002119925 abrégé</p> <p>---</p>	
A	<p>KWONG, P.D. ET AL.: "Structure of an HIV gp120 envelope glycoprotein in complex with the CD4 receptor and a neutralizing human antibody." NATURE, vol. 393, 18 juin 1998 (1998-06-18), pages 648-59, XP002119926 cité dans la demande see whole document, particularly figure 1 -----</p>	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/JP 99/02949

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5792459 A	11-08-1998	US 5814458 A	29-09-1998
		US 5817792 A	06-10-1998
		AT 112687 T	15-10-1994
		DE 68918867 D	17-11-1994
		DE 68918867 T	16-02-1995
		EP 0434713 A	03-07-1991
		HK 166495 A	03-11-1995
		WO 9002568 A	22-03-1990

PCT
FR/RO/101 22 MAY 2001

REQUETE

Le soussigné requiert que la présente demande internationale soit traitée conformément au Traité de coopération en matière de brevets.

Réservé à l'office récepteur

Demande internationale n°

Date du dépôt international

Nom de l'office récepteur et "Demande internationale PCT"

Référence du dossier du déposant ou du mandataire (facultatif)
(12 caractères au maximum) CP/AC 59588

Cadre n° I TITRE DE L'INVENTION

MUTANTS DE LA GP120 ET LEURS APPLICATIONS BIOLOGIQUES

Cadre n° II DEPOSANT

Nom et adresse : (Nom de famille suivi du prénom; pour une personne morale, désignation officielle complète. L'adresse doit comprendre le code postal et le nom du pays. Le pays de l'adresse indiquée dans ce cadre est l'Etat où le déposant a son domicile si aucun domicile n'est indiqué ci-dessous.)

INSTITUT DE RECHERCHE POUR LE DEVELOPPEMENT (I.R.D.)
213 Rue Lafayette
75480 PARIS CEDEX 10
FRANCE

☐ Cette personne est aussi inventeur.

n° de téléphone

n° de télécopieur

n° de téléimprimeur

Nationalité (nom de l'Etat) : FRANCE

Domicile (nom de l'Etat) : FRANCE

Cette personne est déposant pour : ☐ tous les Etats désignés ☒ tous les Etats désignés sauf les Etats-Unis d'Amérique ☐ les Etats-Unis d'Amérique seulement ☐ les Etats indiqués dans le cadre supplémentaire

Cadre n° III AUTRE(S) DEPOSANT(S) OU (AUTRE(S)) INVENTEUR(S)

Nom et adresse : (Nom de famille suivi du prénom; pour une personne morale, désignation officielle complète. L'adresse doit comprendre le code postal et le nom du pays. Le pays de l'adresse indiquée dans ce cadre est l'Etat où le déposant a son domicile si aucun domicile n'est indiqué ci-dessous.)

VEAS Francisco
Mas Abridges
Route de Baillargues
34130 MAUGUIO
FRANCE

Cette personne est :

☐ déposant seulement

☒ déposant et inventeur

☐ inventeur seulement
(Si cette case est cochée, ne pas remplir la suite.)

Nationalité (nom de l'Etat) : FRANCE

Domicile (nom de l'Etat) : FRANCE

Cette personne est déposant pour : ☐ tous les Etats désignés ☐ tous les Etats désignés sauf les Etats-Unis d'Amérique ☒ les Etats-Unis d'Amérique seulement ☐ les Etats indiqués dans le cadre supplémentaire

☐ D'autres déposants ou inventeurs sont indiqués sur une feuille annexe.

Cadre n° IV MANDATAIRE OU REPRESENTANT COMMUN; OU ADRESSE POUR LA CORRESPONDANCE

La personne dont l'identité est donnée ci-dessous est/a été désignée pour agir au nom du ou des déposants auprès des autorités internationales compétentes, comme: ☒ mandataire ☐ représentant commun

Nom et adresse : (Nom de famille suivi du prénom; pour une personne morale, désignation officielle complète. L'adresse doit comprendre le code postal et le nom du pays.)

PEAUCELLE Chantal et ARMENGAUD Alain
Cabinet ARMENGAUD AINE
3, avenue Bugeaud
75116 PARIS
FRANCE

n° de téléphone

01-45-53-05-50

n° de télécopieur

01-47-55-12-96

n° de téléimprimeur

☐ Adresse pour la correspondance: cocher cette case lorsque aucun mandataire ni représentant commun n'est/n'a été désigné et que l'espace ci-dessus est utilisé pour indiquer une adresse spéciale à laquelle la correspondance doit être envoyée.

Suite du cadre n° III AUTRES DEPOSANTS OU (AUTRES) INVENTEURS

Si aucun des sous-cadres suivants n'est utilisé, cette feuille ne doit pas être incluse dans la requête.

Nom et adresse : (Nom de famille suivi du prénom; pour une personne morale, désignation officielle complète. L'adresse doit comprendre le code postal et le nom du pays. Le pays de l'adresse indiquée dans ce cadre est l'Etat où le déposant a son domicile si aucun domicile n'est indiqué ci-dessous.)

CERUTTI Martine
2997 Route de Montèze
30380 SAINT CHRISTOL LEZ ALES
FRANCE

Cette personne est :

- ☐ déposant seulement
- ☒ déposant et inventeur
- ☐ inventeur seulement
(Si cette case est cochée, ne pas remplir la suite.)

Nationalité (nom de l'Etat) : FRANCE

Domicile (nom de l'Etat) : FRANCE

Cette personne est déposant pour :

- ☐ tous les Etats désignés ☐ tous les Etats désignés sauf les Etats-Unis d'Amérique ☒ les Etats-Unis d'Amérique seulement ☐ les Etats indiqués dans le cadre supplémentaire

Nom et adresse : (Nom de famille suivi du prénom; pour une personne morale, désignation officielle complète. L'adresse doit comprendre le code postal et le nom du pays. Le pays de l'adresse indiquée dans ce cadre est l'Etat où le déposant a son domicile si aucun domicile n'est indiqué ci-dessous.)

Cette personne est :

- ☐ déposant seulement
- ☐ déposant et inventeur
- ☐ inventeur seulement
(Si cette case est cochée, ne pas remplir la suite.)

Nationalité (nom de l'Etat) :

Domicile (nom de l'Etat) :

Cette personne est déposant pour :

- ☐ tous les Etats désignés ☐ tous les Etats désignés sauf les Etats-Unis d'Amérique ☐ les Etats-Unis d'Amérique seulement ☐ les Etats indiqués dans le cadre supplémentaire

Nom et adresse : (Nom de famille suivi du prénom; pour une personne morale, désignation officielle complète. L'adresse doit comprendre le code postal et le nom du pays. Le pays de l'adresse indiquée dans ce cadre est l'Etat où le déposant a son domicile si aucun domicile n'est indiqué ci-dessous.)

Cette personne est :

- ☐ déposant seulement
- ☐ déposant et inventeur
- ☐ inventeur seulement
(Si cette case est cochée, ne pas remplir la suite.)

Nationalité (nom de l'Etat) :

Domicile (nom de l'Etat) :

Cette personne est déposant pour :

- ☐ tous les Etats désignés ☐ tous les Etats désignés sauf les Etats-Unis d'Amérique ☐ les Etats-Unis d'Amérique seulement ☐ les Etats indiqués dans le cadre supplémentaire

Nom et adresse : (Nom de famille suivi du prénom; pour une personne morale, désignation officielle complète. L'adresse doit comprendre le code postal et le nom du pays. Le pays de l'adresse indiquée dans ce cadre est l'Etat où le déposant a son domicile si aucun domicile n'est indiqué ci-dessous.)

Cette personne est :

- ☐ déposant seulement
- ☐ déposant et inventeur
- ☐ inventeur seulement
(Si cette case est cochée, ne pas remplir la suite.)

Nationalité (nom de l'Etat) :

Domicile (nom de l'Etat) :

Cette personne est déposant pour :

- ☐ tous les Etats désignés ☐ tous les Etats désignés sauf les Etats-Unis d'Amérique ☐ les Etats-Unis d'Amérique seulement ☐ les Etats indiqués dans le cadre supplémentaire

☐ D'autres déposants ou inventeurs sont indiqués sur une autre feuille annexe.

Cadre n° V DÉSIGNATION D'ÉTATS

Les désignations suivantes sont faites conformément à la règle 4.9.a) (cocher les cases appropriées; une au moins doit l'être):

Brevet régional

- ☐ AP Brevet ARIPO : GH Ghana, GM Gambie, KE Kenya, LS Lesotho, MW Malawi, SD Soudan, SL Sierra Leone, SZ Swaziland, UG Ouganda, ZW Zimbabwe et tout autre État qui est un État contractant du Protocole de Harare et du PCT
- ☐ EA Brevet eurasien : AM Arménie, AZ Azerbaïdjan, BY Bélarus, KG Kirghizistan, KZ Kazakhstan, MD République de Moldova, RU Fédération de Russie, TJ Tadjikistan, TM Turkménistan et tout autre État qui est un État contractant de la Convention sur le brevet eurasien et du PCT
- ☒ EP Brevet européen : AT Autriche, BE Belgique, CH et LI Suisse et Liechtenstein, CY Chypre, DE Allemagne, DK Danemark, ES Espagne, FI Finlande, FR France, GB Royaume-Uni, GR Grèce, IE Irlande, IT Italie, LU Luxembourg, MC Monaco, NL Pays-Bas, PT Portugal, SE Suède et tout autre État qui est un État contractant de la Convention sur le brevet européen et du PCT
- ☐ OA Brevet OAPI : BF Burkina Faso, BJ Bénin, CF République centrafricaine, CG Congo, CI Côte d'Ivoire, CM Cameroun, GA Gabon, GN Guinée, GW Guinée-Bissau, ML Mali, MR Mauritanie, NE Niger, SN Sénégal, TD Tchad, TG Togo et tout autre État qui est un État membre de l'OAPI et un État contractant du PCT (si une autre forme de protection ou de traitement est souhaitée, le préciser sur la ligne pointillée)

Brevet national (si une autre forme de protection ou de traitement est souhaitée, le préciser sur la ligne pointillée):

- | | |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> AE Émirats arabes unis | <input type="checkbox"/> LR Liberia |
| <input type="checkbox"/> AL Albanie | <input type="checkbox"/> LS Lesotho |
| <input type="checkbox"/> AM Arménie | <input type="checkbox"/> LT Lituanie |
| <input type="checkbox"/> AT Autriche | <input type="checkbox"/> LU Luxembourg |
| <input type="checkbox"/> AU Australie | <input type="checkbox"/> LV Lettonie |
| <input type="checkbox"/> AZ Azerbaïdjan | <input type="checkbox"/> MD République de Moldova |
| <input type="checkbox"/> BA Bosnie-Herzégovine | <input type="checkbox"/> MG Madagascar |
| <input type="checkbox"/> BB Barbade | <input type="checkbox"/> MK Ex-République yougoslave de Macédoine |
| <input type="checkbox"/> BG Bulgarie | |
| <input type="checkbox"/> BR Brésil | <input type="checkbox"/> MN Mongolie |
| <input type="checkbox"/> BY Bélarus | <input type="checkbox"/> MW Malawi |
| <input checked="" type="checkbox"/> CA Canada | <input type="checkbox"/> MX Mexique |
| <input type="checkbox"/> CH et LI Suisse et Liechtenstein | <input type="checkbox"/> NO Norvège |
| <input type="checkbox"/> CN Chine | <input type="checkbox"/> NZ Nouvelle-Zélande |
| <input type="checkbox"/> CU Cuba | <input type="checkbox"/> PL Pologne |
| <input type="checkbox"/> CZ République tchèque | <input type="checkbox"/> PT Portugal |
| <input type="checkbox"/> DE Allemagne | <input type="checkbox"/> RO Roumanie |
| <input type="checkbox"/> DK Danemark | <input type="checkbox"/> RU Fédération de Russie |
| <input type="checkbox"/> EE Estonie | <input type="checkbox"/> SD Soudan |
| <input type="checkbox"/> ES Espagne | <input type="checkbox"/> SE Suède |
| <input type="checkbox"/> FI Finlande | <input type="checkbox"/> SG Singapour |
| <input type="checkbox"/> GB Royaume-Uni | <input type="checkbox"/> SI Slovénie |
| <input type="checkbox"/> GD Grenade | <input type="checkbox"/> SK Slovaquie |
| <input type="checkbox"/> GE Géorgie | <input type="checkbox"/> SL Sierra Leone |
| <input type="checkbox"/> GH Ghana | <input type="checkbox"/> TJ Tadjikistan |
| <input type="checkbox"/> GM Gambie | <input type="checkbox"/> TM Turkménistan |
| <input type="checkbox"/> HR Croatie | <input type="checkbox"/> TR Turquie |
| <input type="checkbox"/> HU Hongrie | <input type="checkbox"/> TT Trinité-et-Tobago |
| <input type="checkbox"/> ID Indonésie | <input type="checkbox"/> UA Ukraine |
| <input type="checkbox"/> IL Israël | <input type="checkbox"/> UG Ouganda |
| <input type="checkbox"/> IN Inde | <input checked="" type="checkbox"/> US États-Unis d'Amérique |
| <input type="checkbox"/> IS Islande | |
| <input checked="" type="checkbox"/> JP Japon | <input type="checkbox"/> UZ Ouzbékistan |
| <input type="checkbox"/> KE Kenya | <input type="checkbox"/> VN Viet Nam |
| <input type="checkbox"/> KG Kirghizistan | <input type="checkbox"/> YU Yougoslavie |
| <input type="checkbox"/> KP République populaire démocratique de Corée | <input type="checkbox"/> ZA Afrique du Sud |
| | <input type="checkbox"/> ZW Zimbabwe |
| <input type="checkbox"/> KR République de Corée | Cases réservées pour la désignation d'États qui sont devenus parties au PCT après la publication de la présente feuille : |
| <input type="checkbox"/> KZ Kazakhstan | <input type="checkbox"/> |
| <input type="checkbox"/> LC Sainte-Lucie | <input type="checkbox"/> |
| <input type="checkbox"/> LK Sri Lanka | <input type="checkbox"/> |

Déclaration concernant les désignations de précaution : outre les désignations faites ci-dessus, le déposant fait aussi conformément à la règle 4.9.b) toutes les désignations qui seraient autorisées en vertu du PCT, à l'exception de toute désignation indiquée dans le cadre supplémentaire comme étant exclue de la portée de cette déclaration. Le déposant déclare que ces désignations additionnelles sont faites sous réserve de confirmation et que toute désignation qui n'est pas confirmée avant l'expiration d'un délai de 15 mois à compter de la date de priorité doit être considérée comme retirée par le déposant à l'expiration de ce délai. (Pour confirmer une désignation, il faut déposer une déclaration contenant la désignation en question et payer les taxes de désignation et de confirmation. La confirmation doit parvenir à l'office récepteur dans le délai de 15 mois.)


Cadre n° VI REVENDEICATION DE PRIORITE		<input type="checkbox"/> D'autres revendications de priorité sont indiquées dans le cadre supplémentaire.		
Date de dépôt de la demande antérieure (jour/mois/année)	Numéro de la demande antérieure	Lorsque la demande antérieure est une :		
		demande nationale : pays	demande régionale : office régional	demande internationale : office récepteur
(1) 27/11/1998 27 Nov 1998	98 14997	FRANCE		
(2)				
(3)				

☐ L'office récepteur est prié de préparer et de transmettre au Bureau international une copie certifiée conforme de la ou des demandes antérieures (seulement si la demande antérieure a été déposée auprès de l'office qui, aux fins de la présente demande internationale, est l'office récepteur) indiquées ci-dessus au(x) point(s) : _____

* Si la demande antérieure est une demande ARIPO, il est obligatoire d'indiquer dans le cadre supplémentaire au moins un pays partie à la Convention de Paris pour la protection de la propriété industrielle pour lequel cette demande antérieure a été déposée (règle 4.10.b)ii). Voir le cadre supplémentaire.

Cadre n° VII ADMINISTRATION CHARGÉE DE LA RECHERCHE INTERNATIONALE			
Ch ix de l'administration chargée de la recherche internationale (ISA) (si plusieurs administrations chargées de la recherche internationale sont compétentes pour procéder à la recherche internationale, indiquer l'administration choisie; le code à deux lettres peut être utilisé) : ISA /		Demande d'utilisation des résultats d'une recherche antérieure; mention de cette recherche (si une recherche antérieure a été effectuée par l'administration chargée de la recherche internationale ou demandée à cette dernière) : Date (jour/mois/année) Numéro Pays (ou office régional) 09 Mars 1999 FA 575 528 FRANCE	

Cadre n° VIII BORDEREAU; LANGUE DE DEPOT	
La présente demande internationale contient le n° mbre de feuilles suivant : requête : 04 description (sauf partie réservée au listage des séquences) : 26 revendications : 02 abrégé : 01 dessins : 04 partie de la description réservée au listage des séquences : _____ N° mbre total de feuilles : 37	Le ou les éléments cochés ci-après sont joints à la présente demande internationale : 1. <input checked="" type="checkbox"/> feuille de calcul des taxes 2. <input type="checkbox"/> pouvoir distinct signé 3. <input type="checkbox"/> copie du pouvoir général; numéro de référence, le cas échéant : 4. <input type="checkbox"/> explication de l'absence d'une signature 5. <input type="checkbox"/> document(s) de priorité indiqué(s) dans le cadre n° VI au(x) point(s) : 6. <input type="checkbox"/> traduction de la demande internationale en (langue) : 7. <input type="checkbox"/> indications séparées concernant des micro-organismes ou autre matériel biologique déposés 8. <input type="checkbox"/> listage des séquences de nucléotides ou d'acides aminés sous forme déchiffrable par ordinateur 9. <input type="checkbox"/> autres éléments (préciser) :
Figure des dessins qui doit accompagner l'abrégé :	Langue de dépôt de la demande internationale : FRANCE

Cadre n° IX SIGNATURE DU DEPOSANT OU DU MANDATAIRE	
A côté de chaque signature, indiquer le nom du signataire et, si cela n'apparaît pas clairement à la lecture de la requête, à quel titre l'intéressé signe.	
PEAUCELLE Chantal 	

Réservé à l'office récepteur	
1. Date effective de réception des pièces supposées constituer la demande internationale : 3. Date effective de réception, rectifiée en raison de la réception ultérieure, mais dans les délais, de documents ou de dessins complétant ce qui est supposé constituer la demande internationale : 4. Date de réception, dans les délais, des corrections demandées selon l'article 11.2) du PCT :	2. Dessins : <input type="checkbox"/> reçus : <input type="checkbox"/> non reçus :
5. Administration chargée de la recherche internationale (si plusieurs sont compétentes) : ISA /	6. <input type="checkbox"/> Transmission de la copie de recherche différée jusqu'au paiement de la taxe de recherche.

Réservé au Bureau international	
Date de réception de l'exemplaire original par le Bureau international :	

23 MAY 2001

RECEIVED BY
ANT 314107CLAIMS

1. gpl20 mutants, characterized in that they contain at least one mutation in a region rich in aromatic amino acids of the $\alpha 2$ helix of gpl20, and optionally, of the $\alpha 1$ helix.

5 2. Mutants according to claim 1, characterized in that they contain at least one mutation, this mutation being located in the gpl20 region corresponding to the interaction cavity with CD4.

10 3. Mutants according to claim 2 in which W at position 112 is replaced by a non-aromatic amino acid, such as a serine or isoleucine.

15 4. Mutants according to any of claims 2 or 3, characterized in that they also contain a mutation of F at position 383 to alanine, and optionally a mutation of tryptophan at position 427 to glycine, and/or of tryptophan at position 479 to serine.

20 5. Mutants according to claim 1, characterized in that they contain at least one mutation which is located in the gpl20 region corresponding to the $\alpha 2$ helical structure, downstream from the V3 loop of gpl20.

6. Mutants according to claim 5, characterized in that W at position 338 is replaced by an amino acid such as a serine or isoleucine.

7. Application of the mutants according to any of claims 1 to 6, as vaccine targets.

8. Application according to claim 7, characterized in that, as vaccine target, a mutant is used in which W at position 338 is replaced by an amino acid such as a serine or isoleucine.